

# ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЛОР-ОРГАНОВ

## ОТИТ

### Классификация

В зависимости от локализации инфекции отит подразделяется на *наружный* и *средний*.

### НАРУЖНЫЙ ОТИТ

**Наружный отит** - инфекционный процесс в наружном слуховом проходе, который может быть локализованным (*фурункул наружного слухового прохода*) или диффузным, когда вовлекается весь канал (*генерализованный или диффузный наружный отит*). Кроме того, выделяют отдельную клиническую форму наружного отита - *злокачественный наружный отит*, развивающийся главным образом у людей пожилого возраста больных сахарным диабетом.

### Основные возбудители

*Фурункулы наружного слухового прохода* вызываются *S. aureus*.

*Острый диффузный наружный отит* может вызываться грамотрицательными палочками, например: *E. coli*, *P. vulgaris* и *P. aeruginosa* ("ухо пловца"), а также *S. aureus*. В отдельных случаях может отмечаться рожистое воспаление с вовлечением ушной раковины и наружного слухового прохода, вызванное *S. pyogenes*. *Злокачественный наружный отит* начинается как наружный отит, вызванный синегнойной палочкой, но может перейти в псевдомонадный остеомиелит височной кости. При *хроническом наружном отите* часто отмечается сопутствующий хронический средний отит. У таких пациентов необходимо исключить грибковую инфекцию (*Aspergillus spp.*, *Candida spp.*).

### Выбор антимикробных препаратов

При *фурункулах наружного слухового прохода* местное применение антимикробных препаратов (АМП) неэффективно, а в их назначении системно обычно нет необходимости. Вскрытие фурункулов хирургическим путем не применяют, так как разрез может привести к распространенному перихондриту ушной раковины. При наличии симптомов интоксикации показано назначение АМП, как правило, внутрь: оксациллин, амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины I-II поколений (цефалексин, цефуроксим аксетил, цефаклор). При аллергии на  $\beta$ -лактамы возможно назначение макролидов или линкозамидов.

При *диффузном наружном отите* терапию начинают с местного применения антисептиков (3% борный спирт, 2% уксусная кислота, 70% этиловый спирт). Местно применяются ушные капли, содержащие неомицин, гентамицин, полимиксин. Нельзя использовать мази с АМП. Системное назначение АМП требуется редко, за исключением

случаев распространения целлюлита за пределы слухового прохода. При подозреваемой или доказанной стафилококковой этиологии процесса назначают оксациллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины I-II поколения (цефалексин, цефуроксим аксетил цефаклор), линкозамиды или ко-тримоксазол внутрь, при стрептококковой этиологии – феноксиметилпенициллин, макролиды или линкозамиды.

При *злокачественном наружном отите* экстренно используют АМП, активные в отношении *P. aeruginosa*: пенициллины (азлоциллин, пиперациллин), цефалоспорины (цефтазидим, цефоперазон, цефепим), азтреонам, ципрофлоксацин. Все эти АМП рекомендуется применять в комбинации с аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин, нетилмицин, амикацин) в высоких дозах в/в, длительность терапии составляет 4-8 нед (за исключением аминогликозидов). При стабилизации состояния возможен переход на пероральную терапию ципрофлоксацином.

## **СРЕДНИЙ ОТИТ**

Под средним отитом понимают инфекционное воспаление среднего уха различной этиологии, острого или хронического течения. Выделяют несколько клинических форм среднего отита: *острый средний отит (ОСО), экссудативный средний отит, средний отит с остаточным выпотом, средний отит без выпота (мирингит), рецидивирующий ОСО, хронический экссудативный средний отит, хронический гнойный средний отит.*

Наиболее часто АМП применяют при таких клинических формах, как *ОСО и хронический гнойный средний отит.*

## **ОСТРЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ**

*ОСО* - это вирусная или бактериальная инфекция среднего уха, обычно возникающая как осложнение респираторных вирусных инфекций ВДП, особенно у детей в возрасте от 3 мес до 3 лет. Под *ОСО* понимают появление и быстрое прогрессирование (в течение предшествующих 48 ч) выпота в барабанной полости, сопровождающееся признаками и симптомами воспаления среднего уха. Для достоверной диагностики *ОСО* необходимо наличие всех трех критериев диагноза *ОСО*: 1) недавнее и острое начало; 2) наличие выпота в барабанной полости; 3) наличие воспаления среднего уха.

*ОСО* является одним из наиболее распространенных заболеваний детского возраста, к 5 годам жизни его переносят более 90 % детей. Несмотря на то, что *ОСО* в 70% случаев проходит самостоятельно, без применения АМП, он может осложняться перфорацией барабанной перепонки, хроническим средним отитом, холестеатомой, лабиринтитом, мастоидитом, бактериальным менингитом, абсцессом мозга и др. Сведения о распространенности, особенностях течения, тактике лечения и исходах *ОСО* у взрослых пациентов немногочисленны и противоречивы.

## **Основные возбудители**

*ОСО* могут вызывать различные бактериальные и вирусные возбудители, относительная частота которых варьирует в зависимости от возраста пациентов и

эпидемиологической ситуации. Интенсивно изучается значение внутриклеточных возбудителей, таких как *S. pneumoniae*.

У детей старше 1 мес и взрослых основными возбудителями ОСО (80%) являются *S. pneumoniae* и нетипируемые штаммы *H. influenzae*, реже - *M. catarrhalis*. Менее чем в 10% случаев острый средний отит вызывается БГСА (*S. pyogenes*), *S. aureus* или ассоциацией микроорганизмов. На долю вирусов приходится около 6 % всех случаев ОСО.

У новорожденных детей гнойный средний отит вызывают грамотрицательные палочки семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae* и др.), а также *S. aureus*.

## **Выбор антимикробных препаратов**

Тактика применения АМП при ОСО остается предметом дискуссии. Прежде всего, необходимо дифференцировать ОСО, экссудативный средний отит и средний отит с остаточным выпотом.

При ОСО отмечаются воспалительные изменения барабанной перепонки, высока вероятность выделения бактериального возбудителя из жидкости среднего уха, и применение АМП может быть целесообразным. Для экссудативного среднего отита и среднего отита с остаточным выпотом характерно наличие жидкости в барабанной полости, но нет признаков воспаления барабанной перепонки, обычно не выделяется возбудитель из жидкости среднего уха, и применение АМП не оправдано.

Следует также учитывать, что до 75% случаев ОСО, вызванного *M. catarrhalis*, и до 50% случаев, вызванных *H. influenzae*, проходят самостоятельно, без антимикробной терапии. В случае ОСО, вызванного *S. pneumoniae*, этот показатель ниже и составляет около 20%. Серьезные системные осложнения ОСО (мастоидит, бактериальный менингит, абсцесс мозга, бактериемия и т.п.) возникают редко, менее чем у 1% пациентов. Поэтому в настоящее время большинство педиатров и оториноларингологов рекомендуют выжидательную тактику: применение симптоматической терапии (анальгетиков) и динамическое наблюдение за состоянием пациента; назначение АМП при ОСО показано в случае отсутствия положительной динамики в течение 24–72 ч наблюдения. Подобная тактика позволяет снизить частоту нерационального применения АМП и предупредить возникновение и распространение антибиотикорезистентности.

С другой стороны, ОСО считается заболеванием бактериальной природы: вирусы и внутриклеточные микроорганизмы могут способствовать возникновению инфекции, но редко являются основными ее возбудителями. При этом было доказано, что применение АМП позволяет существенно снизить частоту развития системных осложнений ОСО.

Показаниями для обязательного назначения АМП при ОСО, считаются:

- все случаи ОСО у детей в возрасте до 6 мес;
- достоверно диагностированные случаи ОСО у детей в возрасте от 6 мес до 2 лет, при отсутствии уверенности в диагнозе ОСО антибиотики назначаются только детям с тяжелой формой заболевания: с выраженным болевым синдромом,

высокой лихорадкой (>39°C) и симптомами интоксикации, с угрозой возникновения осложнений;

- у пациентов в возрасте старше 2 лет при достоверно диагностированных случаях ОСО, протекающих в тяжелой форме;
- отсутствие признаков положительной динамики на фоне симптоматического лечения ОСО при наблюдении в течение 48-72 ч.

При выборе АМП необходимо учитывать региональные данные по распространенности и устойчивости к антибиотикам трех основных возбудителей ОСО (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*). При отите, вызванном *H. influenzae* или *M. catarrhalis*, осложнения развиваются редко. Напротив, инфекции, вызванные *S. pneumoniae*, связаны с относительно высоким риском развития серьезных осложнений и низкой частотой случаев самоизлечения. Таким образом, пневмококк является ключевым возбудителем ОСО, на которого должен быть ориентирован выбор АМП.

Для лечения неосложненных форм ОСО препаратом выбора является амоксициллин внутрь в течение 5-7 дней, у детей до 2 лет рекомендуют более длительные курсы терапии – 7-10 дней. Амоксициллин характеризуется наиболее высокой частотой достижения эрадикации *S. pneumoniae* (в том числе пенициллинорезистентных штаммов) из жидкости среднего уха из всех β-лактамов для перорального применения.

При низкой частоте пенициллинорезистентности у пневмококков (менее 10 % штаммов *S. pneumoniae* с МПК пенициллина от 0,12 мг/л в популяции), а также у пациентов с малой вероятностью инфицирования резистентным штаммом используют обычные дозы амоксициллина: у детей - 40-45 мг/кг/сут, у взрослых - 1,5-3 г/сут, разделенные на 3 приема.

В педиатрической практике следует использовать специальные детские лекарственные формы амоксициллина.

В том случае, если частота резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину в регионе превышает 10%, или, если у пациента есть факторы риска инфицирования АРП (дети до 2 лет; терапия АМП в предшествующие 3 мес; посещение детских дошкольных учреждений) используют более высокие дозы амоксициллина: у детей - 80-90 мг/кг/сут, у взрослых - 3-3,5 г/сут, разделенные на 3 приема. Использование таких доз позволяет достичь концентраций АМП в жидкости среднего уха, превышающих МПК<sub>90</sub> не только пенициллиночувствительных, но и штаммов пневмококка с промежуточным уровнем резистентности к пенициллину на протяжении более 50 % интервала между дозами, что обеспечивает высокую эффективность проводимой терапии.

Для эрадикации штаммов пневмококка с высоким уровнем пенициллинорезистентности (с МПК пенициллина - 2-4 мг/л) необходимо применение амоксициллина в дозе 80-90 мг/кг/сут. Длительность терапии амоксициллином должна составлять 7-10 дней.

У детей, часто получающих терапию АМП, отмечается высокий риск ОСО, вызванного β-лактамазопродуцирующими штаммами *H. influenzae*. У таких детей препаратами первого ряда для лечения ОСО являются комбинация амоксициллина с

клавулановой кислотой или цефуроксим аксетил. Рекомендуется использовать большие дозы амоксициллина без увеличения дозы клавуланата, что обеспечивает эффективность терапии при отите, вызванном пенициллинорезистентными *S. pneumoniae*, но не приводит к увеличению частоты и выраженности нежелательных реакций (НР) клавулановой кислоты, прежде всего диареи. Практически этого можно добиться применением доступных коммерческих препаратов амоксициллина/клавуланата в соотношении 4:1 вместе с амоксициллином, чтобы общая доза амоксициллина составила у детей 80-90 мг/кг/сут, у взрослых 3-3,5 г/сут.

Альтернативой амоксициллину/клавуланату может служить назначение комбинации амоксициллина с сульбактамом.

При отсутствии эффекта (сохранение клинических симптомов и отоскопической картины ОСО) после трех дней терапии рекомендуется произвести смену АМП на препарат, активный против пневмококков с высоким уровнем пенициллинорезистентности и  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*. К таким АМП относятся комбинация амоксициллина (в большой дозе) с клавулановой кислотой, цефуроксим аксетил внутрь или цефтриаксон в/м (1 раз в сутки в течение 3 дней). Необходимо отметить, что цефуроксим аксетил не превосходит по эффективности комбинацию амоксициллина в большой дозе с клавуланатом, поэтому при отсутствии у пациента эффекта от терапии этой комбинацией не следует использовать цефуроксим аксетил.

Следует подчеркнуть, что ряд препаратов, рекомендуемых иногда для терапии ОСО, не обладают достаточной активностью в отношении его основных возбудителей. Например, цефаклор, цефиксим и цефтибутен неактивны против пенициллинорезистентных пневмококков, цефаклор также неэффективен при инфекции, вызванной  $\beta$ -лактамазопродуцирующими штаммами *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.

Применение цефтриаксона в/м в течение 3 дней обладает некоторыми преимуществами перед пероральной терапией: прежде всего высокой бактерицидной активностью в отношении основных возбудителей ОСО, а также достижением хорошей комплаентности пациентов. Цефтриаксон отличается уникальными фармакодинамическими параметрами: пиковые концентрации в жидкости среднего уха превышают МПК для *S. pneumoniae* и *H. influenzae* более чем в 35 раз на протяжении 100-150 ч. Таким образом, 3-дневный курс цефтриаксона эквивалентен 10-дневному курсу пероральных АМП.

Современные макролиды (азитромицин или кларитромицин) следует рассматривать лишь как альтернативные препараты для лечения ОСО при аллергии на  $\beta$ -лактамы (табл. 1). Макролиды могут быть эффективны при терапии ОСО, вызванного чувствительными к ним штаммами *S. pneumoniae*. Однако большинство пенициллинорезистентных пневмококков устойчивы к макролидам и азалидам (азитромицину), причем эта резистентность не может быть преодолена увеличением дозы препаратов. Несмотря на хорошую активность *in vitro* в отношении *H. influenzae*, терапия азитромицином не приводила к эрадикации этого возбудителя из жидкости среднего уха у 70 % пациентов на 4-5-й день терапии.

Клиндамицин обладает высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* (в том числе пенициллинорезистентных штаммов), но не действует на *H. influenzae*, поэтому

его применяют при подтвержденной пневмококковой этиологии отита или после неэффективной терапии АМП, активным в отношении  $\beta$ -лактамазопродуцирующих возбудителей (*H. influenzae* и *M. catarrhalis*).

Роль респираторных хинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) в терапии ОСО в настоящее время не определена.

Высокая частота резистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к ко-тримоксазолу в России, а также возможность развития тяжелых токсико-аллергических реакций (синдромы Стивенса-Джонсона и Лайела) не позволяют рекомендовать этот препарат для лечения ОСО.

Имеются данные о высокой эффективности местного применения ушных капель с антибиотиками (офлоксацином) для лечения ОСО с отореей (т.е. при условии наличия перфорации барабанной перепонки, что обеспечивает достаточное проникновение антибиотика в полость среднего уха).

## **ХРОНИЧЕСКИЙ СРЕДНИЙ ОТИТ**

*Хронический средний гнойный отит* - сопровождается стойкой перфорацией барабанной перепонки и гнойными выделениями из полости среднего уха более 6 нед.

### **Основные возбудители**

*Хронический гнойный средний отит* часто имеет полимикробную этиологию и вызывается 1-4 возбудителями одновременно. Основными возбудителями при *хроническом гнойном среднем отите* являются *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

### **Выбор антимикробных препаратов**

При хроническом среднем отите антибактериальная терапия играет вторичную роль по сравнению с местной санацией и применением ототопических препаратов. Антибиотики следует назначать при неэффективности местной терапии и/или развитии яркой картины обострения, причем выбор препарата рекомендуется проводить на основании результатов микробиологического исследования материала из барабанной полости.

При антибактериальной терапии *хронического гнойного среднего отита* необходимо учитывать полимикробную этиологию заболевания, продукцию  $\beta$ -лактамаз у 2/3 возбудителей. Поэтому препаратом выбора для терапии *хронического гнойного среднего отита* является амоксициллин/клавуланат. Преимуществами данного препарата является широкий спектр антимикробной активности, включающий аэробных и анаэробных возбудителей, стабильность к действию  $\beta$ -лактамаз стафилококков, некоторых энтеробактерий и анаэробов (фузобактерий, бактероидов, превотелл). Однако амоксициллин/клавуланат неактивен в отношении *P. aeruginosa*. В случае микробиологически подтвержденной синегнойной этиологии необходимо применение местных (3 % уксусная кислота, цiproфлоксацин) и системных препаратов (азлоциллин, пиперациллин, цефтазидим, цефоперазон, цефепим, азтреонам, цiproфлоксацин). Все эти АМП рекомендуется применять в комбинации с аминогликозидами (нетилмицин, амикацин). Препараты используют в больших дозах,

длительность терапии должна составлять от 2 нед (минимально) до 6 нед (за исключением аминогликозидов, которые применяют не более 7-14 дней). Обязательно сочетание антимикробной терапии с хирургическими методами лечения.

## **СИНУСИТ**

### **Классификация**

**Синусит (риносинусит)** - бактериальная или вирусная инфекция, сопровождающаяся воспалением слизистой оболочки полости и придаточных пазух носа. Для выбора правильной тактики лечения, снижения частоты необоснованного применения АМП и связанного с этим риска развития и распространения антибиотикорезистентности следует дифференцировать вирусный и бактериальный риносинусит. Сложность заключается в том, что бактериальный риносинусит обычно развивается на фоне вирусного поражения, осложняя 0,5-2% ОРВИ. Основным признаком бактериального риносинусита является сохранение или ухудшение симптомов вирусной инфекции более 10 дней.

По длительности заболевания выделяют следующие основные формы бактериального синусита: *острый синусит, подострый синусит, рецидивирующий острый синусит, хронический синусит, обострение хронического синусита, нозокомиальный синусит.*

При *остром бактериальном синусите* воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух, вызванное бактериальными агентами, сохраняется менее 4 нед и завершается спонтанно или в результате лечения.

*Подострый синусит* - недостаточно хорошо изученная форма заболевания, при которой симптомы сохраняются от 4 до 8-12 недель. Тактика ведения таких пациентов четко не определена, и исход инфекции может быть различным (выздоровление или трансформация в хроническую форму).

*Рецидивирующий острый синусит* - возникновение 3-4 эпизодов острого синусита в течение одного года. При этом интервалы между эпизодами составляют 8 нед и более, в течение которых полностью отсутствуют симптомы поражения придаточных пазух носа, а различные эпизоды могут вызываться разными микроорганизмами.

*Хронический синусит* - характеризуется сохранением симптомов заболевания более 8-12 нед и наличием признаков воспаления на рентгенограмме 4 нед и более после назначения адекватной антибактериальной терапии и при отсутствии признаков острого процесса.

*Обострение хронического синусита* - усиление существующих и/или появление новых симптомов синусита, тогда как между периодами обострений острые (но не хронические) симптомы полностью отсутствуют.

### **Основные возбудители**

При *остром бактериальном синусите, рецидивирующем остром синусите и обострениях хронического синусита* - *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, которые вызывают

более 50% случаев заболевания. Реже встречаются *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, анаэробы.

При *хроническом синусите* заболевание часто имеет полимикробную этиологию и вызывается ассоциациями, включающими анаэробы (*Peptostreptococcus* spp., *Veillonella* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp.), *Corynebacterium* spp., *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, грамотрицательные энтеробактерии, грибы.

## **Выбор антимикробных препаратов**

При *остром бактериальном синусите* главная задача терапии - эрадикация возбудителя, восстановление стерильности придаточных пазух носа и предупреждение развития осложнений (хронизации процесса, орбитальных осложнений, менингита, абсцесса мозга и т.д.), поэтому антибактериальная терапия занимает основное место в лечении. Кроме того, по соответствующим показаниям применяют пункцию синусов и другие специальные методы лечения. Поскольку большинство пациентов с острым бактериальным синуситом лечатся амбулаторно, а материал для бактериологического исследования невозможно получить без проведения пункции синуса, выбор препарата проводят эмпирически, на основании современных данных о наиболее вероятных возбудителях и их чувствительности к антимикробным препаратам в регионе.

При выборе АМП для терапии синусита необходимо учитывать тяжесть состояния пациента, а также риск инфекции, вызванной резистентными штаммами микроорганизмов (в регионах с высокой частотой пенициллинорезистентности у *S. pneumoniae*, продукции  $\beta$ -лактамаз у *H. influenzae*; у пациентов, получавших АМП в течение 4-6 нед, предшествовавших данному эпизоду заболевания).

При легком течении заболевания у пациентов, не получавших АМП в предшествующие 4-6 нед, в регионах с низкой частотой антибиотикорезистентности возбудителей препаратами выбора являются амоксициллин (в дозе 1,5-3 г/сут у взрослых и 45-90 мг/кг/сут у детей), амоксициллин/клавуланат и цефуроксим аксетил. При аллергии на  $\beta$ -лактамы применяют макролиды (азитромицин, кларитромицин), кетолидный антибиотик телитромицин, либо хинолоны III-IV поколений - левофлоксацин, моксифлоксацин или гемифлоксацин (только у взрослых пациентов). Применение ко-тримоксазола не рекомендуется вследствие высокой частоты резистентности к нему возбудителей и риска развития опасных токсикоаллергических реакций. При подтвержденной пневмококковой этиологии синусита можно применять клиндамицин, при доказанной гемофильной этиологии - доксициклин или ципрофлоксацин.

У пациентов с легким течением бактериального синусита, получавших АМП в предшествующие 4-6 нед; в регионах с высокой частотой пенициллинорезистентности у пневмококков и/или продукции  $\beta$ -лактамаз у *H. influenzae*; а также у пациентов со среднетяжелым течением заболевания, не получавших АМП в предшествующие 4-6 нед, в качестве препаратов выбора рекомендуются амоксициллин/клавуланат, амоксициллин в высокой дозе (3-3,5 г/сут у взрослых и 80-90 мг/кг/сут у детей) или цефуроксим аксетил. В случае неэффективности этих режимов терапии или аллергии на  $\beta$ -лактамы у взрослых пациентов используют телитромицин или хинолоны III-IV поколений (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин).



Для лечения пациентов со среднетяжелым течением бактериального синусита, получавших АМП в предшествующие 4-6 нед, рекомендуются амоксициллин/клавуланат, левофлоксацин, моксифлоксацин или гемифлоксацин (хинолоны только у взрослых пациентов), телитромицин, либо комбинации препаратов: амоксициллина (в высокой дозе) или клиндамицина (активных в отношении грамположительных возбудителей синусита) с цефиксимом (высокоактивен в отношении грамотрицательных бактерий) или с рифампицином.

Альтернативой амоксициллину/клавуланату может быть амоксициллин/сульбактам.

Для лечения синуситов не следует применять цефалоспорины II поколения цефаклор, так как он не обладает достаточной активностью в отношении пневмококка и гемофильной палочки.

При *тяжелом течении и угрозе развития осложнений* препараты назначают парентерально (в/в или в/м). Рекомендуется применять цефалоспорины II (цефуроксим), III (цефотаксим, цефтриаксон) или IV (цефепим) поколений, ингибиторозащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам), карбапенемы. При аллергии на  $\beta$ -лактамы у взрослых пациентов можно использовать в/в фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин). Препаратом резерва может быть хлорамфеникол, резистентность к которому у пневмококков и гемофильной палочки не превышает 5%, однако препарат опасен возможностью развития апластической анемии. Желательно проведение ступенчатой терапии, при которой лечение начинают с в/в или в/м введения АМП в течение 3-4 дней, а затем переходят на пероральный прием этого же или сходного по спектру активности препарата. Например, амоксициллин/клавуланат в/в в течение 3 дней, а затем перорально до 10-14 дней.

При отсутствии улучшения или ухудшении состояния пациента через 72 ч после начала терапии необходимо провести дополнительные обследования (рентгенографию или КТ, эндоскопическое исследование и пункцию придаточных пазух носа с микробиологическим исследованием полученного материала) и произвести смену АМП на препарат, активный в отношении микроорганизма, являющегося наиболее вероятным возбудителем в данном случае.

При использовании комбинации амоксициллина с клавуланатом в регионах с высокой частотой пенициллинорезистентности у пневмококков или при неэффективности предшествующей терапии рекомендуется применять большие дозы амоксициллина (3-3,5 г/сут у взрослых пациентов, 80-90 мг/кг/сут у детей).

Антибактериальная терапия *рецидивирующего и обострений хронического синусита* принципиально не отличается от терапии острого синусита.

Длительность терапии при *остром и рецидивирующем остром синусите* составляет 10-14 дней, при *обострении хронического синусита* - до 4-6 нед.

В настоящее время для повышения удобства приема, улучшения комплаентности пациентов и сокращения сроков антибактериальной терапии используются специальные лекарственные формы препаратов с замедленным высвобождением, а также короткие курсы антибиотиков, обладающих высокой активностью против

основных возбудителей синусита. Например, в клинических исследованиях показана высокая эффективность коротких курсов азитромицина (3 дня), цефтриаксона (5 дней), левофлоксацина в дозе 750 мг 1 раз в сутки (5 дней), моксифлоксацина (7 дней), гемифлоксацина (5 дней). Использование лекарственных форм с пролонгированным высвобождением позволяет сократить кратность приема: например, кларитромицин SR назначаются по 0,5-1 г 1 раз в сутки, а лекарственная форма азитромицина с пролонгированным высвобождением применяется у взрослых пациентов в дозе 2 г однократно.

При *хроническом синусите* антибактериальная терапия имеет меньшее значение, чем комплексная терапия, а иногда и оперативное вмешательство. Учитывая роль анаэробных бактерий в этиологии хронического синусита, для терапии рекомендуется назначать ингибиторозащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам) в течение 4-6 нед (табл. 2).

## ТОНЗИЛЛИТ И ФАРИНГИТ

### Классификация

**Фарингит** - это острое воспаление слизистой оболочки глотки обычно вирусного, реже бактериального, происхождения.

**Тонзиллит** - острое воспаление небных миндалин обычно в результате стрептококковой, реже вирусной, инфекции.

**Стрептококковый тонзиллит** (ангина) - тонзиллит или фарингит, вызванный БГСА (*S. pyogenes*).

Под *рецидивирующим стрептококковым тонзиллитом* следует понимать множественные эпизоды острого тонзиллита в течение нескольких месяцев с положительными результатами бактериологических и/или экспресс-методов диагностики БГСА, отрицательными результатами исследований между эпизодами заболевания, повышением титров противострептококковых антител после каждого случая болезни.

*Стрептококковый тонзиллит* обычно отличается яркой клинической картиной (высокая лихорадка, выраженная боль в горле, гиперемия миндалин с гнойными налетами, увеличение и болезненность подчелюстных и передних шейных лимфатических узлов) и опасен развитием осложнений, которые можно разделить на *ранние* (гнойные) осложнения, развивающиеся на 4-6-й день от начала заболевания (отит, синусит, паратонзиллярный абсцесс, шейный лимфаденит), и *поздние* (негнойные) осложнения, развивающиеся в стадии реконвалесценции - 8-10-й дни от начала заболевания (постстрептококковый гломерулонефрит, токсический шок) или через 2-3 нед после купирования симптомов (ревматическая лихорадка).

### Основные возбудители

Среди бактериальных возбудителей *острого тонзиллита* и *фарингита* наибольшее значение имеет БГСА (15-30% случаев). Реже острый тонзиллит вызывают стрептококки группы С и G, *A. haemolyticum*, *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae* (дифтерия),

анаэробы и спирохеты (ангина Симановского-Плаута-Венсана), редко - микоплазмы и хламидии. Причиной вирусного острого фарингита и в меньшей степени тонзиллита могут быть аденовирусы, риновирус, коронавирус, вирусы гриппа и парагриппа, вирус Эпштейна-Барра, вирус Коксаки и др. У взрослых пациентов большинство случаев тонзиллофарингита имеют вирусную этиологию, и только 5-9 % вызваны БГСА.

Далеко не всегда возможно отличить вирусный фарингит от бактериального только по клиническим данным, поэтому для диагностики важное значение имеют экспресс-методы выявления антигена БГСА и бактериологическое исследование.

## **Выбор антимикробных препаратов**

Использование антимикробной терапии оправдано только при бактериальной этиологии *острого тонзиллита*, чаще всего стрептококкового (БГСА). Целью антибактериальной терапии является эрадикация БГСА, что не только ведет к уменьшению симптомов инфекции, но и предупреждает развитие осложнений.

Для оценки вероятности стрептококковой этиологии и решения вопроса о необходимости назначения антимикробной терапии можно использовать клинические критерии Centor: 1) наличие лихорадки; 2) наличие гнойных налетов на миндалинах; 3) отсутствие кашля; 4) увеличение и болезненность передних шейных лимфатических узлов. АМП не показаны при отсутствии всех указанных критериев или при наличии только одного из них; при наличии 3-4 критериев вероятна стрептококковая этиология тонзиллофарингита и применение АМП считается оправданным, а при наличии 2 из 4 критериев рекомендуется наблюдение за состоянием пациента в динамике или использование дополнительных диагностических методов, из которых хорошо зарекомендовал себя экспресс-тест для выявления антигена БГСА в мазке из зева.

БГСА отличаются высокой чувствительностью к  $\beta$ -лактамам (пенициллинам и цефалоспорином). Эти антибиотики остаются единственным классом АМП, к которым у данных микроорганизмов не развилась резистентность. Резистентность *S. pyogenes* к макролидам в России в среднем составляет 2 % для 16-членных препаратов и 7-8% для 14- и 15-членных. Эти данные указывают на распространение М-фенотипа резистентности у штаммов БГСА, при котором сохраняют активность 16-членные макролиды и линкозамиды. Чувствительность *S. pyogenes* к макролидам значительно варьирует в различных регионах России. Так, у штаммов, выделенных на юге России, устойчивость к макролидам вообще не отмечена, наиболее высокие показатели нечувствительных к 14- и 15-членным макролидам изолятов характерны для Урала и Сибири (14 % и 10 % соответственно), а также для Северо-Западного региона (10%).

Тетрациклины, сульфаниламиды и ко-тримоксазол не обеспечивают эрадикации БГСА, и поэтому их не следует применять для лечения *острых стрептококковых тонзиллитов*, вызванных даже чувствительными к ним *in vitro* штаммами.

Учитывая повсеместную высокую чувствительность БГСА к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, препаратом выбора для лечения *острого стрептококкового тонзиллита* является пенициллин (феноксиметилпенициллин). Преимуществами феноксиметилпенициллина при тонзиллофарингите являются: высокая клиническая эффективность, не изменившаяся за все время его применения; узкий спектр активности, что уменьшает "экологическое давление" на нормальную микрофлору;

низкая стоимость (10-20% стоимости пероральных цефалоспоринов); хорошая переносимость у пациентов без аллергии на  $\beta$ -лактамы. Во многих случаях в качестве стартовой терапии назначают препарат из группы аминопенициллинов – амоксициллин, спектр активности которого включает и грамотрицательные микроорганизмы, в результате применение этого препарата может вызвать более значительные изменения нормальной микрофлоры пациента.

В тяжелых случаях тонзиллита (высокая температура тела, интоксикация, тяжелое состояние пациента) можно применять бензилпенициллин в/м в течение 2-3 дней с последующим переходом на феноксиметилпенициллин внутрь до 10 дней.

Бензатин бензилпенициллин целесообразно назначать при сомнениях в исполнительности пациента, наличии ревматической лихорадки в анамнезе у больного или ближайших родственников, неблагоприятных социально-бытовых условиях, вспышках А-стрептококковой инфекции в детских дошкольных учреждениях, школах, интернатах, училищах, воинских частях и т.п.

Некоторые авторы приводят данные о высокой частоте случаев неэффективности пенициллина при БГСА-тонзиллофарингите (от 11 до 38%). В качестве возможных причин неэффективности рассматриваются и низкая комплаентность пациентов, и реинфицирование пациента БГСА, и инактивация пенициллина  $\beta$ -лактамазами так называемых копатогенов (микроорганизмов, являющихся нормальными обитателями ротоглотки и присутствующих в глубоких отделах миндалин), и неполноценный иммунный ответ, и предшествующее применение АМП, и целый ряд других факторов.

В связи с этим при повторных случаях тонзиллофарингита, указаниях на неэффективность пенициллина в анамнезе, терапии АМП в предшествующий месяц в качестве препарата выбора используют ингибиторозащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам) или пероральные цефалоспорины I-II поколений (цефадроксил, цефалексин, цефаклор, цефуроксим аксетил). Альтернативные препараты обладают более широким спектром активности и могут влиять на нормальную микрофлору организма.

У пациентов с аллергией на  $\beta$ -лактамы следует применять макролиды (азитромицин, кларитромицин, мидекамицин, спирамицин и др.) или линкозамиды.

Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) обладают высокой активностью в отношении *S. pyogenes*, однако данные о возможности их использования для эрадикации БГСА отсутствуют, поэтому их применение по данному показанию следует рассматривать как необоснованное.

При проведении лечения острого стрептококкового тонзиллита необходимо иметь в виду, что для эрадикации БГСА необходим 10-дневный курс антимикробной терапии (исключение составляет азитромицин, который применяется в течение 5 дней) (табл. 3). В ряде исследований показана высокая эффективность более коротких курсов  $\beta$ -лактамов и макролидов (3–5 дней), однако подобная тактика на сегодняшний день не рекомендована для применения в клинической практике.

**Таблица 1. Антибактериальная терапия острого среднего отита**

<b>Препарат</b>	<b>Режим дозирования (взрослые, внутрь)</b>	<b>Связь с приемом пищи</b>
<i>Препараты выбора</i>		
Амоксициллин	0,5-1 г каждые 8 ч	Независимо от приема пищи
Амоксициллин/ клавуланат	0,5-1 г (в пересчете на амоксициллин) каждые 8 ч	В начале приема пищи
Амоксициллин/ сульбактам	0,5-1 г (в пересчете на амоксициллин) каждые 8-12 ч	Независимо от приема пищи
<i>Альтернативные препараты</i>		
Цефуроксим аксетил	0,5 г каждые 12 ч	Во время еды
Цефтриаксон	1 г 1 раз в сутки в течение 3 дней	В/м
Кларитромицин	0,5 г каждые 12 ч	Независимо от приема пищи
Азитромицин	0,5 г 1 раз в сутки в течение 3 дней	За 1 ч до еды

**Таблица 2. Антибактериальная терапия острого и хронического синусита**

<b>Препарат</b>	<b>Режим дозирования (взрослые, внутрь)</b>	<b>Связь с приемом пищи</b>
Амоксициллин	0,5-1,0 г каждые 8 ч	Независимо от приема пищи
Амоксициллин/ клавуланат	0,5-1 г (в пересчете на амоксициллин) каждые 8 ч	В начале приема пищи
Амоксициллин/ сульбактам	0,5-1 г (в пересчете на амоксициллин) каждые 8-12 ч	Независимо от приема пищи
Цефуроксим аксетил	0,25-0,5 г каждые 12 ч	Во время еды
Азитромицин	0,5 г 1 раз в сутки в течение 3 дней	За 1 ч до еды
Кларитромицин	0,5 г каждые 12 ч	Независимо от приема пищи
Кларитромицин СР	0,5-1 г 1 раз в сутки	Независимо от приема пищи
Левифлоксацин	0,5 г 1 раз в сутки – 10 дней или 0,75 г 1 раз в сутки – 5 дней	Независимо от приема пищи
Моксифлоксацин	0,4 г 1 раз в сутки – 7 дней	Независимо от приема пищи
Гемифлоксацин	0,32 г 1 раз в сутки – 5 дней	Независимо от приема пищи
<b>Режим дозирования (взрослые, парентерально)</b>		
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г каждые 8 ч	
Амоксициллин/сульбактам	1 г каждые 8-12 ч	
Ампициллин/сульбактам	1,5-2,0 г каждые 6-8 ч	
Цефуроксим	0,75-1,5 г каждые 8 ч	
Цефотаксим	0,5-2,0 г каждые 8 ч	
Цефтриаксон	1-2 г 1 раз в сутки	
Цефепим	2 г каждые 12 ч	
Имипенем	0,5 г каждые 6 ч	
Меропенем	0,5 г каждые 6 ч	
Ципрофлоксацин	0,4 г каждые 12 ч	
Левифлоксацин	0,5 г каждые 12-24 ч	
Моксифлоксацин	0,4 г 1 раз в сутки	
Хлорамфеникол	0,5-1,0 г каждые 6 ч	

**Таблица 3. Антибактериальная терапия острого и рецидивирующего стрептококкового тонзиллита**

<b>Препараты</b>	<b>Режим дозирования (взрослые)</b>	<b>Особенности применения</b>
<i>Препараты выбора</i>		
Феноксиметилпенициллин	0,5 г каждые 12 ч или 0,25 каждые 6 ч	Внутрь, за 1 ч до еды, в течение 10 дней
Бензилпенициллин	500 тыс. ЕД каждые 8-12 ч	В/м
Бензатин бензилпенициллин	2,4 млн ЕД	В/м, однократно
<i>Альтернативные препараты</i>		
Амоксициллин	0,5 г каждые 8-12 ч	Внутрь, независимо от приема пищи, в течение 10 дней
Амоксициллин/клавуланат	0,625 г каждые 8 ч или 1 г каждые 12 ч	Внутрь, в начале приема пищи, в течение 10 дней
Амоксициллин/сульбактам	0,5 г (в пересчете на амоксициллин) каждые 8-12 ч	Внутрь, независимо от приема пищи, в течение 10 дней
Цефалексин	0,5 г каждые 6 ч	Внутрь, за 1 ч до еды, в течение 10 дней
Цефадроксил	0,5 г каждые 12 ч	Внутрь, независимо от приема пищи, в течение 10 дней
Цефаклор	0,25-0,5 г каждые 8 ч	Внутрь, независимо от приема пищи, в течение 10 дней
Цефуроксим аксетил	0,25 г каждые 12 ч	Внутрь, во время еды, в течение 10 дней
<i>При аллергии на <math>\beta</math>-лактамы антибиотики</i>		
Эритромицин	0,25-0,5 г каждые 6 ч	Внутрь, за 1 ч до еды, в течение 10 дней
Азитромицин	0,5 г 1 раз в сутки	Внутрь, за 1 ч до еды, в течение 5 дней
Спирамицин	3 млн МЕ каждые 12 ч	Внутрь, независимо от приема пищи, в течение 10 дней
Кларитромицин	0,5 г каждые 12 ч	Внутрь, независимо от приема пищи, в течение 10 дней
Кларитромицин СР	0,5 г 1 раз в сутки	Внутрь, независимо от приема пищи, в течение 10 дней

Рокситромицин	0,15 г каждые 12 ч	Внутрь, за 15 мин до еды, в течение 10 дней
Мидекамицин	0,4 г каждые 8 ч	Внутрь, до еды, в течение 10 дней
Линкомицин	0,5 г каждые 6-8 ч	Внутрь, за 1-2 ч до еды, в течение 10 дней
Клиндамицин	0,15 г каждые 6 ч	Внутрь, за 1-2 ч до еды, в течение 10 дней

### Литература

1. Каманин Е.И., Стецюк О.У. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. С. 248-257.